

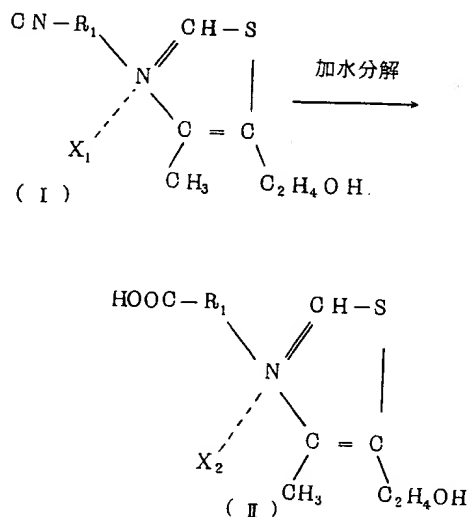
3-置換チアゾリウム誘導体の製造法

特 願 昭 36-20545
出 願 日 昭 36.6.9
発 明 者 万木庄次郎
京都市上京区千本丸太町中主税町 1089
同 増田克忠
芦屋市船戸町 86
同 伏見富吉
豊中市曾根東町1の32
出 願 人 武田薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2の27
代 表 者 三木孝造
代 理 人 弁理士 松居祥二

発明の詳細な説明

本発明は新規な3-置換チアゾリウム誘導体の製造法に関する。

本発明の反応式は次のように図示される。

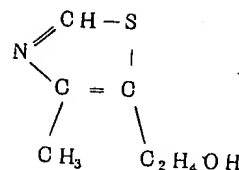


〔式中、 X_1 はハロゲン、 R_1 はアルキレン基、 X_2 はハロゲンまたは酸残基〕

式中 R_1 はアルキレン基を示し、直鎖、分枝の別を問わない。かかるアルキレン基の例としてはたとえばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン等も挙げられる。

本発明方法における原料化合物(I)はたとえば一般式

$\text{CN-R}_1-\text{X}_1$ なる化合物と式



なる化合物とを反応させることによつて製造することができる。なお、式中の記号は前記と同意義である。

この化合物(I)を得る反応は溶媒の存在下または不存在下に一般に加熱下に行うのが望ましく、加熱温度は通常約60~120℃が好ましい。

反応溶媒としては一般に水、メチルアルコール、エチルアルコール、2-メトキシエチルアルコール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等のベンゼン系溶媒、ジオキサンまたはこれらの混合溶媒が用いられるが、これらのほか本反応を阻害しないものならばいずれも使用しうる。反応時間はたとえば溶媒の有無または種類によつて多少異なるが、一般に約8時間以内で行われる。

本反応で得られる3-シアノ置換チアゾリウム誘導体(I)は反応後直接または溶媒を留去後適当な溶媒で抽出または転溶等の処理によつて結晶状として取得される。なお、この場合目的物は、ハロゲン化水素酸の塩としてのみならず目的に応じて、各種の無機または有機酸の塩として分離精製してもよい。

本発明方法においてはかくして得られた3-シアノ置換チアゾリウム誘導体(I)を加水分解して3位に置換しているシアノアルキル基中のシアノ基をカルボキシル基に変化させて3-カルボキシアリル置換チアゾリウム誘導体(II)を得るものである。なお、この場合チアゾリウム誘導体(I)は分離精製したものを用いてもよく、また分離せずに、たとえば前述のごとき方法によつて調製した反応混合物をそのまま加水分解反応に付してもよい。

この加水分解は一般にたとえば塩酸や硫酸などの鉱酸の存在下で水溶液中で行われ、通常加熱することによつて反応が促進される。

この3-カルボキシアリル置換チアゾリウム誘導体(II)は3-シアノアルキル置換チアゾリウム誘導体(I)と同様に各種の無機および有機酸と塩を形成するから、種々の塩の形で目的物が得られる。なおこの場合、一般式(I)中の X_1 と同一のハロゲン原子を有するハロゲン化水素酸で加水分解すると X_2 が X_1 と等しい目的物が得られることはいうまでもないが、その他酸を使用し

た場合は、酸の強さ・種類・反応系の pH 値等によつて X_2 が X_1 と同一の目的物が得られる場合もあるし、 X_2 が使用した酸の残基である場合、またそれらの混合体の場合もあり、一概にはいえない。

たとえば、一般式 (I) の化合物を塩酸で加水分解した場合は、一般式 (II) の化合物は塩酸塩として得られ、また硫酸で加水分解した場合は、一般式 (II) の化合物は硫酸塩として得られる。そしてまた、前記一般式 (II) の化合物をさらに他の、たとえば硫酸、リン酸、各種ハロゲン化水素酸等の無機酸との塩や、たとえばフマル酸、マレイン酸、酢酸、プロピオン酸、ナフタレンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸との塩に変えることもできる。

この塩変換の具体的な方法としては、たとえば一般式 (I) の化合物を塩酸で加水分解して一般式 (II) の化合物とした場合は、この反応溶液中に酸化銀を加えて、クロルを塩化銀として除去した後、塩酸以外の上記のごとき無機酸または有機酸を加えて目的物を得る方法等もとることができ、また一般式 (I) の化合物を硫酸で加水分解して一般式 (II) の化合物とした場合は、この反応液にハロゲン化バリウム、または有機酸のバリウム塩を加えて交換分解し、硫酸バリウムを濾去後濃縮して適当な溶媒から目的物を得る方法等もとることができる。

これらの 3-シアノアルキル置換チアゾリウム誘導体 (I) および 3-カルボキシアルキル置換チアゾリウム誘導体 (II) はいずれも文献未載の新規化合物であつて目的物たる (II) なる化合物はたとえば醗酵法によるビタミン B_1 の製造原料等医薬品製造の中間体として有用である。

実施例 1 および 2 の前段に記載されている方法は本発明の原料に関する。

実施例 1

クロロアセトニトリル 10 g と 4-メチル-5-(2-ヒドロキシ)-チアゾール 19 g との混合物を水浴上に 5 時間加熱し、冷後水を加えて溶解し、酢酸エチルで未反応のチアゾール体を除去する。水溶液にエチルアルコールを加え、脱色後減圧下に乾固し、得られる飴状物質を熱エチルアルコール溶解後アセトンとエーテルを加えると 3-シアノメチル-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムクロリドが得られる。収量 10 g、融点 129℃。

つぎに本品 1 g を 20% 塩酸 7 cc に溶解し、水浴上で 6 時間加熱後減圧下に乾固する。無水エチルアルコールを加えて不溶の塩化アンモニウムを濾別し、濾液にアセトンを加えて氷室中に放置すると 3-カルボキシメチル-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムクロリドが飴状物質として得られる。収量 0.6 g。

実施例 2

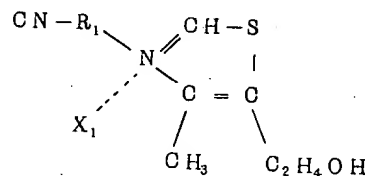
3-シアノプロピルブロミド 10 g と 4-メチル-5-

(2-ヒドロキシエチル)-チアゾール 10 g とを水浴上で 6 時間加熱後、エチルアルコールから再結晶すると 3-(3-シアノプロピル)-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-チアゾリウムブロミドが融点 104℃ の結晶として得られる。収量 13 g。

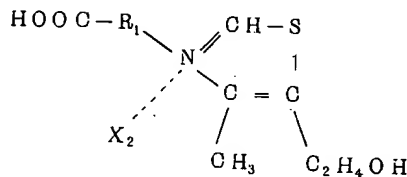
本品 1 g を 23% ブロム水素酸 10 cc に溶解し、水浴上に 5 時間加熱して加水分解する。次に反応液を減圧下に乾固し、エチルアルコールを加えて不溶のブロムアンモニウムを濾別し、濾液にエーテルとアセトンを加えると 3-カルボキシプロピル-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-チアゾリウムブロミドが油状物として得られる。収量 0.7 g。

特許請求の範囲

1 一般式

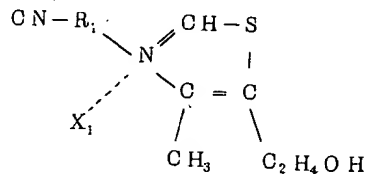


で示される化合物を加水分解反応に付すことを特徴とする一般式

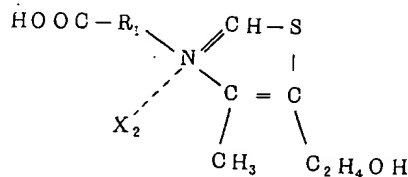


で示される化合物の製造法 (式中 R_1 はアルキレン基、 X_1 はハロゲン、 X_2 はハロゲンまたは酸残基を示す)

2 一般式



で示される化合物を加水分解反応に付して一般式



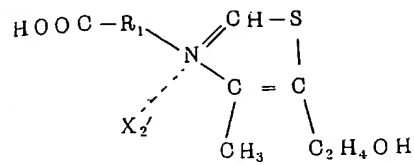
で示される
は有機酸の塩

HOOC

(3)

特 公 昭 40 - 2146

で示される化合物を得、ついでこれを他の無機酸または有機酸の塩に変えることを特徴とする一般式



で示される化合物の製造法。

(ただし、式中 R_1 はアルキレン基、 X_1 はハロゲン、 X_2 はハロゲンまたは酸残基、 X_2' は X_2 と異種のハロゲンまたは酸残基を示す。)

(β -acetoxyethyl)thiazolidine-2-thione|succinic acid (30 g.) is refluxed in a mixt. of 30 cc. 10% HCl and 60 cc. MeOH for 30 min. to give 23 g. 3-[4-methyl-5-(β -hydroxyethyl)thiazoline-2-thione|succinic acid, a red oil. Similarly is prepd. 3-[4-methyl-5-(β -hydroxyethyl)thiazoline-2-thione|acetic acid, m. 58° (EtOH).

Hiroshi Kataoka

3-Substituted thiazolium derivatives. Takeda Chemical Industries, Ltd. (by Shojiro Yurugi, Katsutada Masuda, and Tomikichi Fushimi). Japan. 2146('65), Feb. 4, Appl. June 9, 1961; 3 pp. A mixt. of 10 g. chloroacetonitrile and 19 g. 4-methyl-5-(2-hydroxy)thiazole is heated for 5 hrs. to give 10 g. 3-cyanomethyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium chloride (I), m. 129°. Similarly is prepd. 3-(3-cyanopropyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide, m. 104° (EtOH). I (1 g.) dissolved in 7 cc. 20% HCl is heated 6 hrs., dried *in vacuo*, EtOH added, filtered, and to the filtrate is added Me₂CO to give 0.6 g. 3-carboxymethyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium chloride, sirupy. Similarly is prepd. 3-carboxypropyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide, oily. The products are useful as intermediates for the manuf. of thiamine.

Hiroshi Kataoka

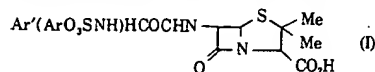
Thiazolium betaine derivatives. Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. (by Maso Ohara, Yoritaro Haraoka, Suminori Umio, Takashi Kamiya, and Kazuma Nishitsuji). Japan. 26,041('64), Nov. 18, Appl. Oct. 12, 1961; 3 pp. 3-[4-methyl-5-(β -hydroxyethyl)thiazolium]acetyl chloride (0.6 g.) in 6 cc. H₂O is stirred with 0.45 g. AgNO₃ for 30 min., filtered, and to the filtrate is added H₂S and the mixt. worked up to give 3-[4-methyl-5-(β -hydroxyethyl)thiazolium]acetic betaine, m. 178-9° (EtOH-Me₂CO). Similarly is prepd. 3-[4-methyl-5-(β -hydroxyethyl)thiazolium]succinic betaine, m. 157-8° (decompn.).

Hiroshi Kataoka

Process for penicillin esters. John R. E. Hoover (to Smith Kline & French Laboratories). U.S. 3,173,911 (Cl. 260-239.1), March 16, 1965, Appl. Oct. 30, 1961; 2 pp. To 250 ml. dimethylacetamide is added 48.3 g. dihydropenicillin F as the sodium salt, followed by 24.9 g. benzyl bromide. The mixt. is stirred at room temp. 100 min., filtered, and the filtrate poured into 800 ml. ice water. The oil formed is washed with ether; washed with dil. aq. NaHCO₃, and dried over anhyd. Na₂SO₄. The dried soln. is poured into excess petr. ether, and the oil which sep. taken up in ether. The soln. is dried over Na₂SO₄ and then evapd. to yield the benzyl ester of dihydropenicillin F. Other examples were given.

Rachel C. Dwyer

New antibacterial agents. α -Aminobenzylpenicillin arylsulfonates. Bristol-Myers Co. (by H. H. Silvestri and D. A. Johnson). Belg. 639,025, April 22, 1964; U.S. Appl. Oct. 29, 1962; 23 pp. The reaction of an α -aminobenzylpenicillin with an arylsulfonic acid at pH 1.5-2.0 produced the corresponding arylsulfonate of the α -amino group, as shown in structure I (Ar and Ar' are substituted aryl groups, and Ar' may be Ph). The penicillin starting material could be recovered from I in high yield and purity by basification of an aq. suspension of I to pH 6.7-7.2. Thus, the reaction mixt. from α -aminophenylacetylation of 1 kg. 6-aminopenicillanic acid (II) was concd. below 40° to approx. 15 l., 7.5 l. Me iso-Bu ketone (MIBK) was added, the mixt. was taken to pH 1.8-2.0 and 0-5°, stirred 5 min., filtered, the solid washed with 2 l. cold HOH then 5 l. MIBK, the filtrate and washings were combined, the aq. layer was sep'd., at 0-10° was taken to pH 4-5 with Et₃N, and 7.5 l. MIBK added. To the stirred mixt. was added 3 l. aq. soln. contg. 1.35 kg. β -naphthalenesulfonic acid (III), while temp. was kept below 10° and pH kept above 1.5 with Et₃N addns. The mixt., at pH 1.6-2.0, was seeded and stirred 2-4 hrs. at 0-5° to ppt. α -aminobenzylpenicillin (IV) β -naphthalenesulfonate (V)-H₂O having the activity of 600 micrograms (mcg.) IV per



mg. (theoretical value 606 mcg./mg.) and inhibiting *Staphylococcus aureus* at 0.001% by wt. To a stirred suspension of 200 g. V.H₂O in 1500 ml. HOH was added 54 ml. Et₃N. Four 200-g. portions of V.H₂O were added, each followed by 54 ml. Et₃N and stirring. The mixt. was stirred 1 hr. at 25-30° at pH 6.7-7.5, cooled, the pH adjusted slowly to 4.5-4.6 with 45 ml. 6N HCl, the mixt. stirred 2 hrs. at 0-5°, filtered, and the solid washed with melting ice then with cold MIBK to give a 70% yield of IV (100% theoretical activity). The mother liquors were recycled to regenerate V and then IV again, for 15% addnl. yield. V was also prepd. from recrystd. IV in HOH-MIBK at pH 2.0 with III Na salt. An aq. soln. (from acylation of II) contg. IV and 2-benzylidene-4-phenyl-3-oxazolin-5-one in 1580 ml. was extd. at pH 2.3 with 300 ml. MIBK. The aq. layer was combined with 300 ml. fresh MIBK and treated with III at pH 1.8-2.0 to prep. V.H₂O. A soln. of 10.4 g. V.H₂O in 104 ml. anhyd. acetone was stirred 3 hrs. at 25-30° to prep. anhyd. V, 99% pure. V showed no loss of activity after 4 weeks at 70° and absorbed no moisture during 3 days in an open lab. atm. A

crude acylation mixt. contg. α -amino-*m*-chlorobenzylpenicillin (VI) was similarly treated with III ammonium salt to give VI β -naphthalenesulfonate (VII). A soln. of VII in 75 ml. HOH was taken to pH 7.5 with Et₃N and after crystals began to sep. the pH was taken to 4.3 with 6N HCl, crystg. nearly pure VI. From IV were prepd. IV *p*-nonylbenzenesulfonate (VIII), IV *p*-cymenesulfonate-3H₂O (IX), and IV toluenesulfonate (X). From the reaction of equiv. quantities of α -aminophenylacetic acid and benzylchlorocarbonate in aq. NaOH was obtained α -carbobenzoyloxyaminophenylacetic acid (XI). With 0.1 mole XI in dry acetone was mixed 0.2 mole Et₃N, at -5° was added 0.1 mole ClCOOEt, and after 10 min. the mixt. was slowly combined with a cold mixt. of 0.1 mole II, 0.1 mole 3% NaHCO₃, and acetone. After 30 min. at room temp. the mixt. was washed with ether, layered with BuOH, taken to pH 2 with N HCl, extd. with addnl. BuOH, and the combined BuOH solns. were extd. with HOH taken to pH 7 with 3% NaHCO₃. The bicarbonate layers were concd. to afford α -carbobenzoyloxyaminobenzylpenicillin (XII) Na salt. To 3.7 g. 30% Pd-BaCO₃, after prerredn. in 20 ml. HOH, then filtration, was added 4 g. XII Na salt in 20 ml. HOH. The mixt. was shaken 1 hr. in a H atm., filtered, the filtrate taken to pH 7 with N HCl, concd., cooled to below 10°, and treated with 1.4 g. III in 15 ml. HOH, with pH kept above 1.5. Workup gave V.H₂O, which at 0.012 mcg./ml. inhibited *S. aureus* and which upon intramuscular injection in mice provided a 50% curative dose against *S. aureus* at 0.05 mg./kg., *Salmonella typhimurium* at 35 mg./kg., and *Klebsiella pneumoniae* at 62 mg./kg. This V.H₂O treated with dry acetone gave anhyd. V with activity of 618 mcg./mg. Activities in mcg./mg. and inhibitory concns. against *S. aureus* in % by wt. are: VIII, 535, 0.001; IX, 610, 0.001; X, 690, 0.001. The compds. I are active against both gram-positive and gram-negative bacteria and are useful as diet additives for animals; for treatment of mastitis in cats; for therapy of animals and poultry; and for treatment of infectious maladies in man.

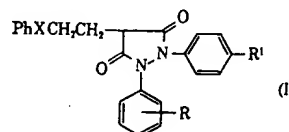
A. J. R. Topley

Penicillin derivatives. Moses W. Goldberg and Sidney Teitel (to Hoffmann-La Roche, Inc.). U.S. 3,177,203 (Cl. 260-239.1), April 6, 1965, Appl. Dec. 8, 1961; 4 pp. *N*-alkoxyamide or *N*-aralkyloxyamide derivs. of 6-acylaminopenicillanic acid were prepd. by treating the salt with an alkyl chloroformate to give the monoalkylcarbonate mixed anhydride, which was then treated with an alkoxyamine or aralkyloxyamine to form the desired derivs. Thus, 20.0 ml. ethyl chloroformate was added to 88.0 g. triethylamine salt of benzylpenicillin and 1.0 l. methylene chloride at 4°, the mixt. stirred at this temp. 45 min., 8.4 g. *N*-methoxyamine in 500 ml. methylene chloride added over 1.5 hrs. at 4°, the mixt. stirred 1 hr. at 4°, and the mixt. was then allowed to come to room temp., extd. with 2 l. 0.66M phosphate buffer (pH 7.2), the org. layer sep'd., washed 2 times with 100 ml. phosphate buffer, 3 times with 100 ml. H₂O, dried over anhyd. Na₂SO₄, and the soln. concd. to a vol. of 600 ml., refrigerated overnight, filtered, the filtrate evapd. to dryness at 40° *in vacuo*, and the residue crystd. from acetonitrile-Et₂O, then Me₂CO-Et₂O to give 41.8 g. *N*-methoxybenzylpenicillinamide, (I), m. 170-2° (decompn.), $[\alpha]_D^{25}$ 252°. Also prepd. were the following analogs of I: EtO, m. 76-86° (gradual decompn.) $[\alpha]_D^{25}$ 260°; PrO, m. 135-7° $[\alpha]_D^{25}$ 262°; BzO, m. 106-8° (decompn.), $[\alpha]_D^{25}$ 244°. Also prepd. were *N*-methoxyphenoxy-methylpenicillinamide, m. 89-91° (decompn.), $[\alpha]_D^{25}$ 276°, and *N*-methoxy-(2,6-dimethoxyphenyl)penicillinamide, m. 215-16° (decompn.), $[\alpha]_D^{25}$ +266°. These compds. are highly resistant to inactivation by staphylococcal penicillinase and are active against benzylpenicillin resistant *Staphylococcus* strains.

Margaret R. Regan

PYRAZOLES, IMIDAZOLES, AND OTHER 5-MEMBERED RINGS

1,2-Diaryl-3,5-dioxypyrazolidines. J. R. Geigy A.-G. (by Rudolf Pfister and Franz Haefliger). Swiss 381,695 (Cl. 12p, 8/d), Oct. 31, 1964, Appl. Feb. 18, 1960; 5 pp. Compds. of the formula I (R = H, Me or Cl, R' = OH, and X = SO) with



uricosuric, antiphlogistic, and analgetic activities were prepd. Thus, 163 g. PhSCH₂CH₂CH(CO₂H)₂, m. 154°, was added with stirring to 500 cc. SOCl₂, the mixt. heated to 40-50° overnight, and excess SOCl₂ distd. at 50°/11 mm., 364 cc. CHCl₃ added to the residue (182 g.), the soln. dropped at 0-5° with stirring into a mixt. of 165 g. 4-ACOC₆H₄NHNHPh, 220 cc. dry pyridine, and 880 cc. abs. CHCl₃, the mixt. held at room temp. overnight, stirred into 1000 cc. ice-H₂O, the CHCl₃ soln. shaken twice with 500 cc. N HCl and 680 cc. N NaHCO₃, and four times with 680 cc. N Na₂CO₃, the Na₂CO₃ extns. acidified with 12N HCl, the sep'd. oil dissolved in 500 cc. AcOEt, dried over Na₂SO₄,

L8 ANSWER 6 OF 9 COPYRIGHT 2002 BEILSTEIN CDS MDLI

Preparation:

PRE

Reference(s):

1. Patent: Takeda Chem., JP 2146 1961

Chem. Abstr., 62, <1965>, 14685a

Beilstein Reg. No. (BRN): 3668677 Beilstein

Molecular Formula (MF): C8 H11 N2 O S

Lin. Struct. Formula (LSF): C8H11N2OS(1+)

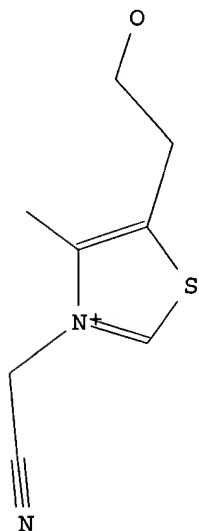
Chemical Name (CN): 3-cyanomethyl-5-(2-hydroxy-ethyl)-4-methyl-thiazolium

Autonom Name (AUN): 3-cyanomethyl-5-(2-hydroxy-ethyl)-4-methyl-thiazol-3-ium

Beilstein Reference (SO): 5-27

Formula Weight (FW): 183.25

Lawson Number (LN): 30996; 3378



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.